

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-233058
 (43)Date of publication of application : 19.11.1985

(51)Int.Cl.

C07D211/90
 A61K 31/455
 C07D401/12
 C07D405/04
 C07D405/12
 C07D409/12
 // (C07D401/12
 C07D211:00
 C07D207:00)
 (C07D405/04
 C07D211:00
 C07D307:00)
 (C07D405/12
 C07D211:00
 C07D307:00)
 (C07D409/12
 C07D211:00
 C07D333:00)

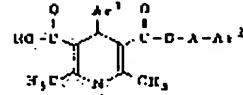
(21)Application number : 59-088411

(71)Applicant : FUJIREBIO INC

(22)Date of filing : 04.05.1984

(72)Inventor : KUTSUMA TERUO
 IKAWA HIROSHI
 SATO YOSHIAKI
(54) 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The 1,4-dihydropyridine derivative of formula I (R is 1W6C straight-chain, branched chain or cyclic saturated or unsaturated hydrocarbon group; Ar1 and Ar2 are aryl which may be substituted with alkyl, etc.; A is 3W6C straight-chain, branched chain or cyclic unsaturated aliphatic hydrocarbon group) and its acid addition salt.



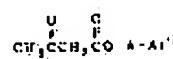
I

EXAMPLE: 4-(3-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylic acid 3-methyl ester 5-cinnamyl ester.



II

USE: It has strong vasodilating and hypotensive activities, and is useful as a remedy for hypertension. It has extremely excellent activity, and keeps the activity for a long period. The development of the peak of the hypotensive effect is delayed, and the compound exhibits mild hypotensive activity.

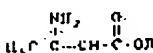


III

PREPARATION: The compound of formula I can be prepared e.g. by reacting the compounds of formula II, formula III and formula IV at 50W150°C.



IV



V

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

BEST AVAILABLE COPY

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 60233058 A

(43) Date of publication of application: 19.11.85

(51) Int. Cl C07D211/90

A61K 31/455

C07D401/12

C07D405/04

C07D405/12

C07D409/12

II(C07D401/12 , C07D211:00 ,
C07D207:00), (C07D405/04 , C07D211:00
, C07D307:00), (C07D405/12 ,
C07D211:00 , C07D307:00), (C07D409/12
, C07D211:00 , C07D333:00)

(21) Application number: 59088411

(22) Date of filing: 04.05.84

(71) Applicant: FUJI REBIO INC

(72) Inventor: KUTSUMA TERUO
IKAWA HIROSHI
SATO YOSHIAKI

(54) 1,4-DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE

(57) Abstract:

NEW MATERIAL: The 1,4-dihydropyridine derivative of formula I (R is 1W6C straight-chain, branched chain or cyclic saturated or unsaturated hydrocarbon group; Ar¹ and Ar² are aryl which may be substituted with alkyl, etc.; A is 3W6C straight-chain, branched chain or cyclic unsaturated aliphatic hydrocarbon group) and its acid addition salt.

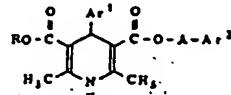
EXAMPLE:

4-(3-Nitrophenyl)-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-di carboxylic acid 3-methyl ester 5-cinnamyl ester.

USE: It has strong vasodilating and hypotensive activities, and is useful as a remedy for hypertension. It has extremely excellent activity, and keeps the activity for a long period. The development of the peak of the hypotensive effect is delayed, and the compound exhibits mild hypotensive activity.

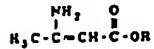
PREPARATION: The compound of formula I can be prepared e.g. by reacting the compounds of formula II, formula III and formula IV at 50W150°C.

COPYRIGHT: (C)1985,JPO&Japio

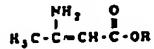


Ar¹-COO

III



IV



V

④日本国特許庁(JP)

①特許出願公開

②公開特許公報(A) 昭60-233058

③Int.Cl.

C 07 D 211/90
A 61 K 31/455
C 07 D 401/12
405/04
405/12
409/12

識別記号

ABU

序内整理番号
7138-4C
6664-4C
7431-4C
7431-4C
7431-4C
7431-4C

④公開 昭和60年(1985)11月19日

⑤審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑥発明の名称 1,4-ジヒドロピリジン誘導体

⑦特 願 昭59-88411

⑧出 願 昭59(1984)5月4日

⑨発明者 久津間 埼雄 東京都新宿区下落合4丁目6番7号 富士レビオ株式会社
内

⑩発明者 伊川 博 東京都新宿区下落合4丁目6番7号 富士レビオ株式会社
内

⑪発明者 佐藤 芳昭 東京都新宿区下落合4丁目6番7号 富士レビオ株式会社
内

⑫出願人 富士レビオ株式会社 東京都新宿区下落合4丁目6番7号

⑬代理人 弁理士 田中 政浩

最終頁に続く

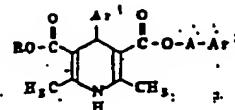
明細書

1. 発明の名称

1,4-ジヒドロピリジン誘導体

2. 特許技術の範囲

1. 式



(式中、Bは炭素数1～6を有する直鎖、分岐又は環状の飽和または不飽和炭化水素基を表わし、該基は該時頃中に1個の酸素又はイオウ原子を含んでいてもよく又は、該時ヘロゲン原子、シアノ、フューネル、フェノキシ、テオフェノキシもしくはアミノ基で置換されていてもよく、Ar¹及びAr²は同一又は異なってアリール基を表わし、該アリール基は該時アルキル、アルゴキシ、ヘロゲシ、トリフルオロメチル、ニトロメチアノ、テオアルコキシ、スルフィコールまたはスルホエカル基から選ばれる1個ないし2個の同一又は相異なる基で置

換されていてもよく、Aは炭素数3～6を有する直鎖状、分岐状または環状の不飽和脂防族炭化水素基を表わし、該基は該時置換または無置換のアリール基で置換されていてもよい。)

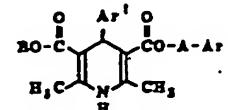
で表わされる1,4-ジヒドロピリジン誘導体及びその派生物。

3. 発明の詳細を説明

【発明の目的】

【発明の利用分野】

本発明は、すぐれた降圧作用を有する新規な1,4-ジヒドロピリジン誘導体に関するものである。さらに詳しくは、下記一般式。



(1)

(式中、Bは炭素数1～6を有する直鎖、分岐又は環状の飽和または不飽和炭化水素基を表わし、該基は該時中に1個の酸素又はイオウ原子を含んでいてもよく又は、該時ヘロゲン原子、シアノ、

フェニル、フェノキシ、チオフェノキシもししくはアミノ基で置換されていてもよく、 Ar^1 及び Ar^2 は同一又は異なるアリール基を表わし、該アリール基は隨時アルキル、アルコキシ、ヘロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、チオアルコキシ、スルフィニルまたはスルホニル基から選ばれる1個をいし2個の同一又は相異なる基で置換されていてもよく、 β は炭素数3~6を有する直鎖状、分岐状または環状の不飽和脂肪族炭化水素基を表わし、該基は隨時置換されれば無置換のアリール基で置換されていてもよい。) で表わされる1,4-ジヒドロピリジン誘導体に関するものである。

【従来の技術】

従来、血圧降下作用および冠血管拡張作用を有する1,4-ジヒドロピリジン誘導体としては、4-(α -ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸ジメチルエステル(米国特許第3,649,627号;以下ニフェジピンという)などが医薬品として医療用に用いられている。しかし、これらはいずれも血圧降下作用の持続時間が短かいという欠点がある。たとえば、ニフェジピンより持続性の大きいニカルジピンを大に1.0 mg/kg投与した場合には、30~40分程度持続するにすぎないことが報告されている(Arzeliers-Persch 22巻 23ページ 1978年; 同26巻 2172ページ 1982年; 東京医学会雑誌26巻 2号 48ページ 1972年)。

【発明が解決しようとする問題】

一般に、高血圧疾患の治療には持続性かつ緩徐な血圧降下作用を有する薬物が有効であるとされている。従って、これらの化合物は、高血圧治療剤として優れた薬剤であるということはできない。

【発明の構成】

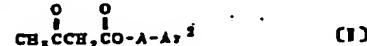
【問題点を解決するための手段】

本発明者は、これらの欠点を克服すべく研究した結果、持続時間の長い血圧降下作用を有し、しかもその血圧降下作用の最大降圧が遅延して発現し緩徐な降下作用を有するなど、高血圧治療薬として優れた特徴を有する一般式(I)で表わされる1,4-ジヒドロピリジン誘導体を提供することに成功した。

本発明の化合物(I)は大とすれば次に示す方法により製造することができます。

製造法 1

一般式(I)



(式中 A 及び Ar^2 は前記と同様)

で表わされる化合物と一般式(II)



(式中 Ar^1 は前記と同様);

で表わされる化合物及び一般式(IV)

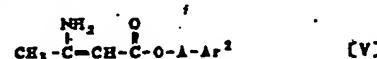


【式中(2)は前記と同様】

で表わされる化合物とを無溶媒もししくは反応に不活性な溶媒、例えはメタノール、エタノール、ブロノール、イソプロパノール、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドまたはジメチルカルボニア中で加熱することによって、(I)を得ることができる。この際、反応温度は50℃~150℃が好ましく、反応時間は通常0.5~1.5時間で十分である。

製造法 2

一般式(V)



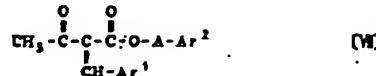
で表わされる化合物と一般式(IV)で表わされる化合物及び一般式(V)



で表わされる化合物とを製造法1と同様の反応条件下で反応させることによって、(I)の化合物を得ることができる。

製造法 3

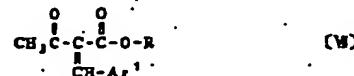
一般式 [M]



で表わされる化合物と一般式 [N] で表わされる化合物とを製造法 1 と同様の反応条件下に反応させる方法。

製造法 4

一般式 [Y] で表わされる化合物と一般式 [M]



で表わされる化合物とを製造法 1 と同様の反応条件下で反応させる方法。

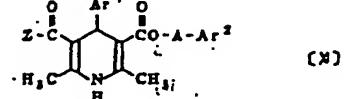
製造法 5

一般式 [Z] で表わされる化合物と一般式 [M] で表わされる化合物及びアンモニアとを反応させる方法。

なうか又は脱水縮合剤例えばジシクロヘキシルカルボジイドなどの存在下で、所望によりメタノールアミノビリジンなどの塩基を共存せしめ、不活性溶媒中で行なうことができる。又、などが活性エステル剤の場合には、不活性溶媒中、所望により塩基、例えばトリエチルアミン、4-ジメチルアミノビリジン、ビリジン、炭酸カリウムなどの存在下で行なうことができる。

製造法 6

一般式 [X]



(式中の各記号は前記と同様)

で表わされる化合物と一般式 [D]



で表わされる化合物とを製造法 9 と同様の条件下で反応させる方法。

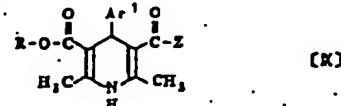
(X) の化合物は (K) の化合物と同様に公知の方

製造法 6

一般式 [W] で表わされる化合物と一般式 [Y] で表わされる化合物及びアンモニアとを製造法 3 と同様の反応条件下に反応させる方法。

製造法 7

一般式 [K]



(式中、Z はヒドロキシ基又は活性エステルの吸着基、例えば、ヘロゲン原子、メタルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルボニルオキシ基、ヨーベンゾトリアジノオキシ基などを表わし、他の記号は前記と同様である。)

で表わされる化合物と一般式 [X]



で表わされるアルコール剤とを反応させる方法。本反応は 3-ガヒドロキシ基の場合、既、例えば塩化水素、硫酸、三フッ化ホウ素などの存在下で行

法に依り行なうことができる。

このようにして得られた一般式 [I] の化合物は通常の化学操作によって単離精製することができる。

〔発明の結果〕

本発明の化合物は強い血管拡張作用及び血圧降下作用を有し、既知の化合物(たとえば、ニフェジピンに比らべ、これらの作用が極めて優れていると同時にその効力が著しく長く、しかもその血圧降下作用の最大降圧が遅延して発現し、緩徐な降圧作用を示すなど特徴を有し、高血圧治療上極めて有用な化合物である。

次に、本発明化合物 [I] の代表的な化合物についての実験試験結果を示す。

〔血圧降下作用〕

本発明の化合物の血圧降下作用及び試作用の持続時間は無麻醉の自然発症高血圧ラットを用いて試験した。

被検化合物を 5 モアラビアゴム懸液とし予め挿入したカニューンを介して十二指腸内に投与し、

ラットの尾動脈圧及び降圧効果の持続時間とひずみ圧力計(AP-620G, 日本光電社製)を用いて
酸血的に測定し、レザグラフ(6X, 日本電子三
栄社製)で記録した。投与量は全化合物 1 mg/kg
に統一した。

その結果を、表-1 に示した。

血圧降下作用は、被検化合物投与の前後における平均血圧の差で、持続時間は半減期で代用し、
分単位で表示した。さらに、最大降圧到達時間も併せて表記した。

参考例には、比較のため、前記と同様に試験した、ニフェジピン及びニカルジピンの結果を併記した。

化合物 (実施例番号)	平均血圧の差 mmHg	最大降圧到達時間 分	半減期 分
1	38.4	48.7	120<
28	20	105	170<
47	20	105	120<
61	25	200	240<
66	25	50	100<
17	25	180	200<

化合物 (実施例番号)	平均血圧の差 mmHg	最大降圧到達時間 分	半減期 分
20	18	37	120
24	27	160	160<
27	62	170	240<
30	89	65	240<
33	100	22	240<
36	59	180	240<
ニフェジピン	48.3	6.0	200
ニカルジピン	38.0	10.7	48.7

表から明らかなように、ニフェジピンあるいはニカルジピンに比べて、本発明の化合物は、最大降圧到達時間に遅延が認められ、さらに降圧作用も長く持続することが認められた。

次に、本発明化合物(I)の具体的調造法についてさらに例をあげて詳細に説明する。

【実施例】

実施例-1

4-(3-エトロフェニル)-2,6-ジメタル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエスチル5-シンナミルエスチル

2-(3-エトロベンジリデン)アセト酢酸シ
ンオキルエスチル3,5,1'F(10 mM)及び3-ア
ミノクロトン酸メチル1,3,8,9(12 mM)の混
合物を120°Cで3時間反応後シリカゲルカラムタ
ロマトグラフィーで精製し、標記化合物3,00 g
(収率67%)を得た。

mp 101~103°C

元素分析値 C₂₃H₂₄N₂O₄

計算値 C: 66.95%, H: 5.39%, N: 6.25

実測値 C: 67.03%, H: 5.31%, N: 6.20

¹H-NMR δ_{CDCl₃} 2.34(s, 6H), 3.60(s, 3H), 4.69(d, 2H),
5.13(s, 1H), 5.9~6.7(m, 3H)
7.1~8.1(m, 9H)

以下の調造例の化合物は、原料及び試薬を適宜
変えて、調造例-1とはほぼ同様の条件下で操作し
て調造した。

実施例2

4-(4-メチルオキソフェニル)-2,6-ジメタル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボ
ン酸3-メチルエスチル5-シンナミルエスチル

mp 170.5°C

元素分析値 C₂₄H₂₇N₂O₄

計算値 C: 69.46%, H: 6.05%, N: 3.12

実測値 C: 69.53%, H: 5.94%, N: 3.07

¹H-NMR δ_{CDCl₃} 2.26(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.35(s, 3H),
3.81(s, 3H), 4.6~4.82(m, 2H),
5.00(s, 1H), 5.87~6.69(m, 2H),
6.17(s, 1H), 6.7~7.78(m, 9H)

実施例3

4-(2-シアノフェニル)-2,6-ジメタル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエスチル5-シンナミルエスチル

元素分析値 C₂₄H₂₇N₂O₄

計算値 C: 72.71%, H: 5.87%, N: 6.52

実測値 C: 72.78%, H: 5.79%, N: 6.48

¹H-NMR δ_{CDCl₃} 2.32(s, 6H), 3.61(s, 3H),
4.55~4.86(m, 2H), 5.35(s, 1H),
5.89~6.63(m, 2H), 6.74(s, 1H),
6.94~7.62(m, 9H)

実施例4

4 - (3 - ニトロフェニル) - 2,6 - ジメチル
- 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボン酸
3 - メチルエステル 5 - (4 - フュニル - 3 - プ
テニル) エステル

元素分析値 $C_{16}H_{24}N_2O_4$

計算値(C) C: 67.52, H: 5.67, N: 6.06

実測値(C) C: 67.58, H: 5.74, N: 6.04

NMR δ_{CDCl_3} : 2.30(s, 6H), 2.58(t, 2H), 3.55(s, 3H),
4.15(s, 2H), 5.10(s, 1H),
6.0~6.6(m, 2H), 6.59(s, 1H),
7.0~8.1(m, 10H)

実施例5

4 - (3 - ニトロフェニル) - 2,6 - ジメチル
- 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボン酸
3 - メチルエステル 5 - (3 - フュニル - 2 - プ
テニル) エステル

元素分析値 $C_{16}H_{24}N_2O_4$

計算値(C) C: 67.52, H: 5.67, N: 6.06

実測値(C) C: 67.59, H: 5.63, N: 6.01

NMR δ_{CDCl_3} : 2.00(s, 3H), 2.31(s, 6H), 3.53(s, 3H),
4.02(4.2H), 5.04(s, 1H), 6.03(1, 1H),
6.25(br, s, 1H), 7.1~8.1(m, 9H)

実施例6

4 - (3 - ニトロフェニル) - 2,6 - ジメチル
- 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボン酸
3 - メチルエステル 5 - (1 - リ - プテル - 3
- フュニル - 2 - プロペニル) エステル

融点 168, 5~169°C

元素分析値 $C_{21}H_{32}N_2O_4$

計算値(C) C: 69.03, H: 6.39, N: 5.88

実測値(C) C: 69.05, H: 6.43, N: 5.81

NMR δ_{CDCl_3} : 1.00(s, 9H), 2.34(s, 6H), 3.62(s, 3H),
5.10(m, 1H), 5.18(s, 1H),
5.9~6.6(m, 3H), 7.1~8.2(m, 9H)

実施例7

4 - (3 - ニトロフェニル) - 2,6 - ジメチル
- 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボン酸
3 - メチルエステル 5 - [3 - (2 - フュニル)
- 2 - プロペニル] エステル

融点 157~159.5°C

元素分析値 $C_{21}H_{32}N_2O_4$

計算値(C) C: 69.03, H: 6.39, N: 5.88

実測値(C) C: 69.05, H: 6.43, N: 5.81

NMR δ_{CDCl_3} : 2.34(s, 6H), 3.62(s, 3H), 4.64(4.2H),
5.12(s, 1H), 5.20(m, 6H),
7.1~8.1(m, 8H)

実施例8

4 - (3 - ニトロフェニル) - 2,6 - ジメチル
- 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボン酸
3 - メチルエステル 5 - (1 - イソプロピル - 3
- フュニル - 2 - プロペニル) エステル

元素分析値 $C_{22}H_{30}N_2O_4$

計算値(C) C: 68.56, H: 6.16, N: 5.71

実測値(C) C: 68.58, H: 6.13, N: 5.69

NMR δ_{CDCl_3} : 0.80(4.6H), 2.00(m, 1H), 2.29(s, 3H),
3.64(s, 3H), 4.16(s, 1H), 5.18(m, 1H),
5.9~6.8(m, 3H), 7.0~8.2(m, 9H)

実施例9

4 - (3 - ニトロフェニル) - 2,6 - ジメチル

- 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボン酸

3 - メチルエステル 5 - [(3,3 - ツブニル - 2
- プロペニル) エステル]

元素分析値 $C_{21}H_{32}N_2O_4$

計算値(C) C: 70.97, H: 6.88, N: 5.34

実測値(C) C: 71.04, H: 6.82, N: 5.28

NMR δ_{CDCl_3} : 2.30(s, 6H), 3.61(s, 3H), 4.57(4.2H),
5.10(s, 1H), 5.90(d, 1H),
6.9~8.05(m, 14H), 6.18(br, s, 1H)

実施例10

4 - (3 - ニトロフェニル) - 2,6 - ジメチル
- 1,4 - ジヒドロピリジン - 3,5 - ジカルボン酸
3 - メチルエステル 5 - (1 - プロピル - 3 - フ
ュニル - 2 - プロペニル) エステル

元素分析値 $C_{22}H_{30}N_2O_4$

計算値(C) C: 68.56, H: 6.16, N: 5.71

実測値(C) C: 68.60, H: 6.12, N: 5.68

NMR δ_{CDCl_3} : 0.7~2.0(m, 7H), 2.26(s, 3H),
3.60(s, 3H), 4.10(s, 1H), 5.25(m, 1H),
5.9~6.8(m, 3H), 7.1~8.2(m, 9H)

-459-

実施例 1-1

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-(4-ジメチアミノ-3-
-ブチニル)エステル

元素分析値 C₂₄H₂₄N₂O₄

計算値(C) C: 61.53, H: 5.16, N: 5.98

実測値(C) C: 61.57, H: 5.13, N: 5.79

NMR δ_{CDCl₃} 2.33(s, 6H), 2.82(1, 2H), 3.58(s, 3H)
4.16(t, 2H), 5.11(s, 1H)
5.5~8.1(m, 8H)

実施例 1-2

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-(4-ジメチアミノ-3-
-ブチニル)エステル

融点 151.4~153.0°C

元素分析値 C₂₄H₂₄N₂O₄

計算値(C) C: 70.30, H: 5.51, N: 5.47

実測値(C) C: 70.34, H: 5.47, N: 5.43

NMR δ_{CDCl₃} 2.30(s, 6H), 2.4~2.6(m, 2H),
3.52(4, 3H), 4.0~4.35(m, 2H),
5.10(s, 1H), 5.7~8.15(m, 14H).

実施例 1-3

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-(2-メトキシエチル)エステル 5-シンナ
ミルエステル

融点 115.5~116.5°C

元素分析値 C₂₇H₂₈N₂O₄

計算値(C) C: 68.84, H: 5.73, N: 5.69

実測値(C) C: 68.88, H: 5.70, N: 5.66

NMR δ_{CDCl₃} 2.34(s, 6H), 3.25(s, 3H), 3.50(1, 2H)
4.15(t, 2H), 4.68(4, 2H), 5.15(s, 1H)
5.9~6.9(m, 8H), 7.1~8.2(m, 9H)

実施例 1-4

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-イソプロピルエスティル 5-シンナミルエステ
ル

3-メチルエスティル 5-(3-フューヌル-2-ヨウ-
-ベンタジエニル)エスティル

融点 -14.0°C

元素分析値 C₂₇H₂₈N₂O₄

計算値(C) C: 68.84, H: 5.52, N: 5.90

実測値(C) C: 68.45, H: 5.37, N: 5.77

NMR δ_{CDCl₃} 2.34(s, 6H), 3.50(s, 3H), 4.62(d, 2H)
5.10(s, 1H), 5.6~6.8(m, 8H)
7.1~8.1(m, 9H)

実施例 1-5

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-エチルエスティル 5-シンナミルエスティル
融点 139.5~140.5°C

元素分析値 C₂₄H₂₄N₂O₄
計算値(C) C: 67.52, H: 5.67, N: 6.06
実測値(C) C: 67.57, H: 5.71, N: 6.16

NMR δ_{CDCl₃} 1.20(1, 3H), 2.32(s, 6H), 4.08(q, 2H),

4.68(4, 2H), 5.15(s, 1H)

5.9~6.8(m, 8H), 7.1~8.2(m, 9H)

実施例 1-6

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル

-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸

3-メチルエスティル 5-(4-(4-ジメチアミノ-3-

-ブチニル)エチル)エスティル

融点 143.3~144.8°C

元素分析値 C₂₇H₂₈N₂O₄

計算値(C) C: 68.52, H: 5.17, N: 5.62

実測値(C) C: 68.60, H: 5.19, N: 5.59

NMR δ_{CDCl₃} 2.35(s, 6H), 2.55(1, 2H), 3.58(s, 3H)

4.20(t, 2H), 5.08(s, 1H),

6.15~6.40(m,3H),7.2~8.1(m,8H)

実施例 1.8

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-[4-(4-メトキシフェニル)-3-ブチニル]エステル

融点 137~140°C

元素分析値 C₂₀H₂₂N₂O₄

計算値(C) C: 66.79, H: 5.41, N: 5.56

実測値(C) C: 66.81, H: 5.37, N: 5.49

NMR δ_{CDCl₃} 2.30(s,6H), 2.58(m,2H), 3.56(s,3H)
3.76(s,3H), 4.14(m,2H), 5.08(s,1H)
5.2~6.9(m,3H), 7.1~8.1(m,8H)

実施例 1.9

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-[4-(N-メチル-2-プロピル)-3-ブチニル]エステル

元素分析値 C₂₁H₂₇N₂O₄

計算値(C) C: 64.51, H: 5.85, N: 9.03

実測値(C) C: 64.53, H: 5.85, N: 9.03

融点 111~112.5°C

元素分析値 C₂₁H₂₈N₂O₄
計算値(C) C: 61.53, H: 4.97, N: 8.28
実測値(C) C: 61.59, H: 4.79, N: 8.16
NMR δ_{CDCl₃} 2.32(s,6H), 2.65(m,2H), 3.60(s,3H),
4.18(m,2H), 5.04(s,1H),
5.8~6.6(m,3H), 7.1~8.2(m,8H)

実施例 2.2

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-[4-(N-メチル-3-フェニル-2-ブロモエチル)エステル]

融点 125~126°C

元素分析値 C₂₄H₂₄N₂O₄
計算値(C) C: 67.52, H: 5.67, N: 6.95
実測値(C) C: 67.55, H: 5.64, N: 6.92
NMR δ_{CDCl₃} 1.78(s,3H), 2.32(s,3H), 2.36(s,3H),
3.60(s,3H), 4.89(s,2H), 5.14(s,1H),
6.84(s,1H), 6.40(s,1H),
7.0~8.1(m,9H)

実測値(C) C: 64.58, H: 5.80, N: 8.97
NMR δ_{CDCl₃} 2.30(s,6H), 2.60(m,2H), 3.63(s,3H),
3.60(s,3H), 4.15(t,2H), 5.06(s,1H),
5.1~6.6(m,6H), 7.1~8.1(m,4H)

実施例 2.0

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-[4-(N-メチルフェニル)-3-ブチニル]エステル

元素分析値 C₂₁H₂₈N₂O₄

計算値(C) C: 68.05, H: 5.92, N: 8.88

実測値(C) C: 68.11, H: 5.83, N: 8.82

NMR δ_{CDCl₃} 2.30(s,9H), 2.52(t,2H), 3.55(s,3H),
4.13(t,2H), 5.07(s,1H),
6.0~8.1(m,11H)

実施例 2.1

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-[4-(N-ニトロフェニル)-3-ブチニル]エステル

実施例 2.3

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-[4-(3-メチル-2-ブロモエチル)エステル]

元素分析値 C₂₁H₂₈N₂O₄

計算値(C) C: 68.05, H: 5.92, N: 8.88

実測値(C) C: 68.10, H: 5.88, N: 8.83

NMR δ_{CDCl₃} 1.60(s,6H), 2.30(s,6H), 3.81(t,3H),
5.05(s,1H), 5.98(s,1H), 6.30(s,2H),
7.1~8.2(m,9H)

実施例 2.4

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-[4-(N-メチルテオブチニル)-3-ブチニル]エステル

融点 64.6°C

元素分析値 C₂₃H₃₀N₂O₄
計算値(C) C: 63.76, H: 5.54, N: 5.51
実測値(C) C: 63.74, H: 5.49, N: 5.48

NMR δ_{CDCl_3} : 2.80(s, 6H), 2.43(s, 3H), 2.67(t, 2H)
3.69(t, 2H), 4.17(t, 2H), 5.0(s, 1H)
6.0~8.15(m, 11H)

実験例 2.5

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-(1-エチル-3-フニル-
2-プロペニル)エステル

元素分析値 C₂₁H₂₂N₂O₄

計算値 C: 68.05, H: 5.92, N: 5.88

実測値 C: 68.09, H: 5.90, N: 5.85

NMR δ_{CDCl_3} : 1.03(m, 3H), 1.70(q, 2H), 2.30(d, 6H)
3.69(s, 3H), 5.09(s, 1H), 5.30(t, 1H)
5.8~6.6(m, 3H), 7.0~8.1(m, 9H)

実験例 2.6

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-(4-(3-チエニル)
-3-アセニル)エステル

融点 125.1~127.7°C

3-メチルエステル 5-(4-(2-ビリジル)
-3-アセニル)エステル

元素分析値 C₂₃H₂₃N₃O₄

計算値 C: 64.79, H: 5.44, N: 9.07

実測値 C: 64.85, H: 5.39, N: 9.06

NMR δ_{CDCl_3} : 2.31(s, 6H), 2.60(t, 2H), 3.57(s, 3H)
4.20(t, 2H), 5.09(s, 1H),
6.4~8.6(m, 9H)

実験例 2.9

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-[3-(2-ナフテル)]

-2-プロペニル]エステル

融点 150.4~153°C

元素分析値 C₂₃H₂₃N₂O₄

計算値 C: 69.87, H: 5.26, N: 5.62

実測値 C: 69.89, H: 5.22, N: 5.57

NMR δ_{CDCl_3} : 2.30(s, 3H), 2.34(s, 3H), 3.60(s, 3H)
4.74(4.2H), 5.15(s, 1H),
6.0~8.6(m, 3H), 7.1~8.2(m, 11H)

元素分析値 C₂₄H₂₄N₂O₄

計算値 C: 68.15, H: 5.16, N: 5.96

実測値 C: 68.15, H: 5.13, N: 5.89

NMR δ_{CDCl_3} : 2.80(s, 6H), 2.4~2.6(m, 2H),
3.57(4.3H), 4.12(1.2H), 5.07(s, 1H),
6.2~8.1(m, 10H)

実験例 2.7

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-(1-3-ジアミノ-2-
-プロペニル)エステル

融点 143~145.5°C

元素分析値 C₂₃H₂₄N₄O₄

計算値 C: 70.97, H: 5.36, N: 5.34

実測値 C: 70.93, H: 5.49, N: 5.32

NMR δ_{CDCl_3} : 2.26(s, 6H), 3.60(s, 3H), 5.16(s, 1H),
6.2~8.5(m, 4H), 7.0~8.2(m, 14H)

実験例 2.8

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸

実験例 3.0

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-(1-メチル-3-フニル-
-2-プロペニル)エステル

元素分析値 C₂₄H₂₄N₂O₄

計算値 C: 67.52, H: 5.67, N: 5.06

実測値 C: 67.71, H: 5.66, N: 5.01

NMR δ_{CDCl_3} : 1.38(m, 3H), 2.30(s, 6H), 3.60(s, 3H),
5.12(s, 1H), 5.45(s, 1H),
6.0~8.8(m, 3H), 7.1~8.2(m, 9H)

実験例 3.1

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリゾン-3,5-ジカルボン酸
3-エチルエステル 5-(1-メチル-3-フニル-
-2-プロペニル)エステル

元素分析値 C₂₅H₂₆N₂O₄

計算値 C: 68.05, H: 5.92, N: 5.88

実測値 C: 68.11, H: 5.88, N: 5.83

NMR δ_{CDCl_3} : 1.25(4.3H), 1.26(4.3H), 2.80(s, 6H)

4.05(q,2H),5.08(s,1H),6.37(q,1H)
5.9~6.7(m,3H),7.0~8.15(m,9H)

実施例3-2

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-イソプロピルエステル 5-(1-メチル-3-
-フェニル-2-プロペニル)エステル

元素分析値 C₂₃H₂₈N₂O₄
計算値 C: 68.56, H: 6.16, N: 5.71
実測値 C: 68.60, H: 6.14, N: 5
NMR δ_{CDCl₃}: 1.10(4,3H), 1.25(d,6H), 2.32(s,6H)
4.7~5.2(m,1H), 5.10(s,1H)
5.40(q,1H), 5.9~6.7(m,3H),
7.1~8.2(m,9H)

実施例3-3

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-(1-メチル-3-フェニル-
-2-プロペニル)エステル
元素分析値 C₂₄H₃₀N₂O₂

計算値 C: 68.71, H: 6.35, N: 6.19
実測値 C: 68.07, H: 6.24, N: 6.11
NMR δ_{CDCl₃}: 1.33(44,3H), 2.33(s,6H), 3.62(s,3H),
5.11(s,1H), 5.23~5.78(m,1H),
5.73~6.60(m,5H), 7.22~8.23(m,8H)

実施例3-4

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-(2-メトキシエチアル)エステル 5-(1-
-メチル-3-フェニル-2-プロペニル)エステル

元素分析値 C₂₃H₃₀N₂O₂
計算値 C: 66.39, H: 5.97, N: 5.83
実測値 C: 66.44, H: 5.92, N: 5.47
NMR δ_{CDCl₃}: 1.38(m,3H), 2.30(s,6H), 3.20(4,3H)
3.48(t,2H), 4.15(t,2H), 5.10(s,1H)
5.50(q,1H), 5.9~6.7(m,3H),
7.05~8.15(m,9H)

実施例3-5

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-

1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
-メチルエステル 5-(2,3-ジフェニル-3-メ
-チルエスチル-2-プロペニル)エステル
元素分析値 C₃₁H₃₈N₂O₄
計算値 C: 70.98, H: 5.38, N: 5.34
実測値 C: 71.03, H: 5.37, N: 5.30
NMR δ_{CDCl₃}: 2.23(s,3H), 2.39(s,3H), 3.60(s,3H)
4.89(s,2H), 5.02(s,1H), 6.20(s,3H)
6.50(s,1H), 6.7~8.05(m,15H)

実施例3-6

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエステル 5-(1-メチル-3-フェニ
-ル-2-プロペニル)エステル
元素分析値 C₂₄H₃₀N₂O₂
計算値 C: 68.53, H: 6.16, N: 5.98
実測値 C: 68.55, H: 6.08, N: 5.79
NMR δ_{CDCl₃}: 1.37(44,3H), 2.33(s,6H), 3.62(s,3H)
5.11(s,1H), 5.23~5.76(m,1H),
6.48(s,1H), 5.78~8.18(m,9H)

実施例3-7

4-(2-フリール)-2,6-ジメチル-1,4-
-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-メ
-チルエスチル 5-シンナミルエスチル
元素分析値 C₂₃H₃₀NO₂
計算値 C: 70.21, H: 5.89, N: 3.56
実測値 C: 70.27, H: 5.84, N: 3.50
NMR δ_{CDCl₃}: 2.28(s,6H), 3.65(s,3H), 4.75(44,2H)
5.23(s,1H), 5.58~6.60(m,5H),
7.1~7.4(m,6H)

実施例3-8

4-(2-ナフチル)-2,6-ジメチル-1,4-
-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-メ
-チルエスチル 5-シンナミルエスチル
元素分析値 C₂₃H₃₀NO₂
計算値 C: 76.80, H: 6.00, N: 3.09
実測値 C: 76.84, H: 5.92, N: 3.05
NMR δ_{CDCl₃}: 2.22(s,3H), 2.25(s,3H), 3.66(s,3H)
4.65(44,2H), 5.20(s,1H),
6.08~6.53(m,3H), 7.1~7.7(m,12H)

実例3-9

4-(3-ヒドロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸
3-メチルエスカル5-(4,4-ジフェニル-3-
-ブチニル)エステル

元素分析値 C₂₂H₂₆N₂O₄

計算値 C: 71.38, H: 5.61, N: 5.90

実測値 C: 71.42, H: 5.53, N: 5.12

NMR δ_{CDCl₃} 2.31(s, 6H), 2.48(m, 2H), 2.89(s, 3H),

4.10(t, 2H), 5.10(s, 1H), 5.83(t, 1H),

6.18(s, 1H), 7.03~8.10(m, 14H)

4.54~4.78(m, 2H), 5.28(s, 1H)

6.14(s, 1H), 6.06~7.74(m, 11H)

実例4-0

4-(2-フルオロフェニル)-2,6-ジメチル
-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン
酸 3-メチルエスカル5-シンナミルエステル

融点 89.5°C

元素分析値 C₂₃H₂₄FN₂O₄

計算値 C: 71.28, H: 5.74, N: 3.32

実測値 C: 71.29, H: 5.70, N: 3.28

NMR δ_{CDCl₃} 2.26(s, 6H), 3.56(s, 3H),

特許出願人 富士レビオ株式会社

代理人 介理士 古井一男

第1頁の続き

③Int.Cl.	識別記号	序内整理番号
//(C 07 D 401/12		7431-4C
211:00		7138-4C
207:00)		7242-4C
(C 07 D 405/04		7431-4C
211:00		7138-4C
307:00)		6640-4C
(C 07 D 405/12		7431-4C
211:00		7138-4C
207:00)		6640-4C
(C 07 D 409/12		7431-4C
211:00		7138-4C
333:00)		8214-4C

手続補正書(白表)

昭和60年5月24日

特許庁長官 官 事 学 教

1 事件の表示

特願昭69-88411号

2 発明の名前

1,4-ジヒドロピリジン誘導体

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名称 富士レビオ株式会社

4 代 理 人

住所 〒104 東京都中央区八丁堀三丁目21番3-607号

電話 (03)555-0022

氏名 介程士(8510)田中政浩

6 補正の内容

(1) 本願書の記載を以下の通りに補正する。

補正箇所	誤	正
2頁 最下行	「シブノ、」	開設
3頁 19行	「3,649,527」	「3,644,627」
4頁 4行	「昭23-」	「昭55-」
11頁 6行	「表-1」	「下表」
13頁 15行	「実例-1」	「実例1」
29頁 12行	「ナフタル」	「ナフチル」

(2) 本願書第11頁表の「化合物(実施例番号)」の欄に記載された数字を以下の通りに補正する。

誤	正
「 1	「 1
2 8	4
4 7	7
6 1	1 1
6 6	1 2
1 7	1 7

5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄及び

特許請求の範囲の欄

特許庁

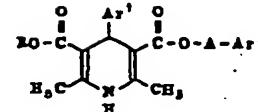
60.5.24

(3) 特許請求の範囲を別紙の通りに補正する。

特許請求の範囲

以上

1 式



(式中、Bは炭素数3～6を有する直鎖、分枝又は環状の飽和または不飽和炭化水素基を表わし、該基は該時刻中に1個の酸素又はイオウ原子を含んでいてもよく又は、該時ヘロゲン原子、フェニル、フェノキシ、テオフェノキシもししくはアミノ基で置換されていてもよく、Ar¹及びAr²は同一又は異なるアリール基を表わし、該アリール基は該時アルキル、アルコキシ、ヘロゲン、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、テオアルコキシ、スルフィニルまたはスルホニル基から選ばれる1個ないし2個の同一又は異なる基で置換されていてもよく、Aは炭素数3～6を有する直鎖状、分枝状または環状の不飽和脂防族炭化水素基を表わし、該基は該時置換または無置換のアリール基

で置換されていてもよい。】
で表わされる 1,4-ジヒドロピリジンの導体及び
その環状加成

昭 63. 12. 1 発行

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 59 年特許願第 18411 号(特開 昭 61-133051 号; 昭和 61 年 11 月 11 日 発行 公開特許公報 61-23311 号掲載)については特許法第17条の2の規定による補正があつたので下記のとおり掲載する。 3 (1)

Int. C.I.	識別記号	序内整理番号
C07D211/90		6761-4C
A81K 31/455	ABU	7375-4C
C07D401/12		6761-4C
405/04		6761-4C
405/12		6761-4C
409/12		6529-4C
// (C07D401/12		
211:00		6761-4C
307:00)		7242-4C
(C07D405/04		
311:00		6761-4C
307:00)		7252-4C
(C07D405/12		
211:00		6761-4C
307:00)		7252-4C
(C07D409/12		
211:00		6761-4C (書きあり)

手続補正書(自記)

昭和 63 年 7 月 8 日

特許庁長官 吉田文毅

1 事件の表示

特願昭 59-88411 号

2 発明の名称

1,4-ジヒドロピリジン誘導体

3 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 富士レビオ株式会社

4 代 理 人

居 所 〒104 東京都中央区八丁堀三丁目21番3-607号

電話 (03) 555-0022

氏名 弁理士 (8510) 田中 政信

5 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

63.7.8

6 補正の内容

(1) 明細書の記載を下記の通りに補正する。

補正箇所	類	正
12頁下から 7 行	「の具体的な造り」 説明	
12頁下から 4 行	全文	削除
~13頁13行		
13頁14行	「製造例」	「実施例」
~頁15行	「実施例」	「後記する参考例」
~頁17行	「例2」	「例1」
14頁1行	「170.8」	「164.2~170.8」
~頁4行と5行の間に加入		「18(cm ⁻¹)」 ▶ R 3330. ▶ CO 1680J
~頁8行	「7.78」	「7.8」
~頁9行	「例3」	「例2」
~頁12行と13行の間に加入		「最高 比重」
~頁13行	「H ₂ J」	「H ₂ J」
~頁14行	全文	「計算値 (%) C : 72.89, H : 6.45, N : 6.54」
~頁15行と16行の間に加入		「18(cm ⁻¹)」 ▶ R 3330. ▶ CO 2230, ▶ CO 2700J
~頁18行	「5.89~6.63」	「5.9~6.3」

-/-

(95)

昭 63. 12. 1 発行

補正箇所	誤	正	補正箇所	誤	正
15頁	全文	削除	18頁14行と15行の間に加入	「融点 油状」	
16頁1~3行	~	~	~頁17行と18行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1690, > BO, 1530, 1350」	
~頁4行	「例6」	「例3」	~頁18行	「2.35」	「2.32」
~頁9行	「168.5」	「168.5」	19頁1行	「例11」	「例8」
~頁12行と13行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3340, > CO 1700, > BO, 1530, 1350」		~頁5行と6行の間に加入	「融点 油状」	
~頁16行	「例7」	「例4」	~頁8行と9行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1690, > BO, 1530, 1350」	
17頁4行と5行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3320, > CO 1705, > BO, 1530, 1350」		~頁12行	「例12」	「例9」
~頁8行	「例8」	「例5」	20頁1行加入	「IR(cm ⁻¹) > 3370, > CO 1700, > BO, 1530, 1350」	
~頁12行と13行の間に加入	「融点 油状」		~頁4行	「例13」	「例10」
~頁15行と16行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3320, > CO 1690, > BO, 1530, 1350」		~頁12行と13行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3380, > CO 1710, > BO, 1530, 1350」	
~頁16行	「0.80~2.25」	「1.00(±0.05), 2.36(±0.05)」	~頁16行~22頁9行	全文	削除
~頁19行	「例10」	「例6」	22頁10行	「例17」	「例11」
18頁3行と4行の間に加入	「融点 油状」		22頁15行	「161.3」	「161.3」
~頁6行と7行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1705, > BO, 1530, 1350」		22頁18行と19行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1690, > BO, 1530, 1350」	
~頁9行	「Ores, 110」	「1.s, 110」	23頁2行~13行	全文	削除
~頁10行	「例10」	「例7」	~頁14行	「例19」	「例12」

補正箇所	誤	正	補正箇所	誤	正
23頁18行と19行の間に加入	「融点 油状」		27頁15行	「例26」	「例17」
24頁1行と2行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1690, > BO, 1530, 1350」		~頁20行	「125.1」	「122.1」
~頁5行	「例20」	「例13」	28頁3行と4行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3340, > CO 1690, > BO, 1530, 1350」	
~頁9行と10行の間に加入	「融点 油状」		~頁7行	「例27」	「例16」
~頁12行と13行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1690, > BO, 1530, 1350」		28頁15行と16行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3380, > CO 1695, > BO, 1535, 1350」	
~頁16行目	「例21」	「例14」	~頁18行	「例28」	「例19」
25頁4行と6行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3340, > CO 1690, > BO, 1535, 1350」		29頁2行と3行の間に加入	「融点 油状」	
~頁8行~24行	全文	削除	~頁5行と6行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1700, > BO, 1530, 1350」	
26頁1行	「例23」	「例15」	~頁9行	「例29」	「例20」
~頁5行と6行の間に加入	「融点 油状」		~頁14行	「154.4~153°C」	「149.4~154.3°C」
~頁8行と9行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1690, > BO, 1530, 1350」		~頁17行	「69.99」	「69.99」
~頁10行	「598」	「5.98」	~頁17行と18行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1700, > BO, 1530, 1350」	
~頁12行~21頁3行	全文	削除	30頁1行	「例30」	「例21」
27頁4行	「例25」	「例16」	~頁5行と6行の間に加入	「融点 油状」	
~頁8行と9行の間に加入	「融点 油状」		~頁8行と9行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1690, > BO, 1530, 1350」	
~頁11行と12行の間に加入	「IR(cm ⁻¹) > 3330, > CO 1690, > BO, 1530, 1350」				

昭 63. 12. 1 発行

補正箇所	誤	正
30頁12行	「例31」	「例22」
・頁16行と17行の間に加入		「融点 沸点」
・頁18行と20行の間に加入		「IR(cm ⁻¹) ν 3330, ν CO 1690, ν 80, 1530, 1350」
31頁3行	「例32」	「例23」
・頁1と8行の間に加入		「融点 沸点」
・頁10行と11行の間に加入		「IR(cm ⁻¹) ν 3330, ν CO 1690, ν 80, 1530, 1350」
・頁15行	「例33」	「例24」
・頁19行と20行の間に加入		「融点 沸点」
32頁2行と3行の間に加入		「IR(cm ⁻¹) ν 3330, ν CO 1690, ν 80, 1530, 1350」
・頁6行	「例34」	「例25」
・頁11行と12行の間に加入		「融点 沸点」
・頁14行と15行の間に加入		「IR(cm ⁻¹) ν 3330, ν CO 1690, ν 80, 1530, 1350」
・頁15行	「1.36(m,3H)」	「1.30(4,3H)」
・頁19行	「例35」	「例26」
33頁3行と4行の間に加入		「融点 沸点」
・頁6行と7行の間に加入		「IR(cm ⁻¹) ν 3330, ν CO 1690, ν 80, 1530, 1350」

補正箇所	誤	正
33頁10行	「例36」	「例27」
・頁14行と15行の間に加入		「融点 沸点」
・頁17行と18行の間に加入		「IR(cm ⁻¹) ν 3330, ν CO 1690, ν 80, 1530, 1350」
34頁1行	「例37」	「例28」
・頁4行と5行の間に加入		「融点 沸点」
・頁7行と8行の間に加入		「IR(cm ⁻¹) ν 3330, ν CO 1690」
・頁11行	「例38」	「例29」
・頁14行と15行の間に加入		「融点 沸点」
・頁17行	(誤) C : 78.84, H : 5.92, N : 3.05 (正) C : 76.92, H : 5.88, N : 3.01	
・頁17行と18行の間に加入		「IR(cm ⁻¹) ν 3330, ν CO 1690」
・頁18行	全文	「NMR δ(CDCl ₃) 1.23(s,3H), 3.54(s,3H)」
・頁20行	全文	「6.0—6.6(m,3H), 7.0—7.8(m,12H)」
35頁1行	「例39」	「例30」
・頁5行と6行の間に加入		「融点 沸点」
35頁8行と9行の間に加入		「IR(cm ⁻¹) ν 3330, ν CO 1690, ν 80, 1530, 1350」

補正箇所 誤 正

・頁12行	「例40」	「例31」
・頁19行と20行の間に加入		「IR(cm ⁻¹) ν 3340, ν CO 1695」
・頁20行	「2.26」	「2.62」

明細書第11頁表を以下の通りに補正する。

化合物 (実施例番号)	平均血圧の空 △mmHg	最大昇圧到達時間 分	半減期 分
4	2.0	105	120<
8	2.5	200	240<
9	2.5	50	100<
11	2.5	180	200<

明細書第12頁表を下記の通りに補正する。

補正箇所	誤	正
12頁3行 実施例番号	20	19
・4行 全文	49.62	
・5行 実施例番号	27	19
・6	30	21
・7	33	24
・8	36	27

② 明細書第36頁第2行の下に下記の記載を加入する。

参考例

4-(3-ニトロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸3-メチルエステル5-シンナミルエステルの合成
2-(3-ニトロベンジリデン)アセト酢酸シンナミルエステル3.15 g (10mM)及び3-アクリノクロトン酸メチル1.38 g (12mM)の混合物を120°Cで3時間反応後シリカゲルカラムクロマグラフィーで精製し、標記化合物3.00 g (収率67%)を得た。

融点	101~102°C
元素分析値	C, H, N, O,
計算値	C:66.95, H:5.39, N:6.25
実測値	C:67.03, H:5.31, N:6.20
NMR δ(CDCl ₃)	2.34(s,6H), 3.60(s,3H), 4.69(d,2H), 5.13(s,1H), 5.9~6.7(s,3H), 7.1~8.1(s,9H)

-3-

(95)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.